FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 364

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michel, Henri LEPEIGNEUX

né le 11.7.1932 à PARIS 12e

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SYNDROMES D'HYPERCALCEMIES PARANEOPLASIQUES
A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michel, Henri LEPEIGNEUX
né le 11.7.1932 à PARIS 12e

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SYNDROMES D'HYPERCALCEMIES PARANEOPLASIQUES
A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribosière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon cousin le Docteur Jacques LEPRAT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Sans lui, ce travail, dont il a la paternité, n'aurait pas été possible.

Il a su, avec beaucoup d'amitié, m'apporter le secours constamment renouvelé de sa grande compétence.

A lui va, ma très vive et très affectueuse gratitude.

A mon Père,

A ma Mère,

A ma Femme,

A mes Enfants,

A ma Belle-Mère

A mes Frères et Soeurs

A tous les Miens

A mes Amis

En témoignage d'affection.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang,

Médecin de l'hôpital St Louis,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

L'enseignement qu'il ma si généreusement dispensé me sera toujours d'un précieux secours.

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale,

Médecin de l'Hôpital Cochin,

Officier de la Légion d'Honneur,

Grâce à lui, nous avons trouvé toute l'aide et la documentation nécessaire à la réalisation de ce travail.

En témoignage de gratitude.

A tous mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris,

En témoignage de reconnaissance pour le précieux enseignement qu'ils ont bien voulu me dispenser.

INTRODUCTION

Parmi les syndromes endocriniens paranéoplasiques, les hypercalcémies commencent à être connues.

Elles posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques très délicats et, sur le plan doctrinal, soulèvent des problèmes passionnants.

Ainsi, nous a-t-il paru intéressant de dégager l'essentiel des considérations théoriques et pratiques actuellement connues sur ce sujet, à l'occasion d'une observation personnellement étudiée.

oOo

OBSERVATION

Monsieur Christian P... 42 ans, ingénieur, est hospitalisé en urgence dans le Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Cochin (Professeur H. BRICAIRE) dans le but d'une exploration biologique, et notamment, avec la suspicion d'une insuffisance surrénalienne.

- ANTECEDENTS -

En 1947, à l'âge de 34 ans, le malade est opéré à Beaune d'une tumeur apparue à la suite d'un traumatisme de l'avant-bras droit. L'examen histologique de la pièce montre qu'il s'agit :

- d'une tumeur dense, encapsulée, en pleine loge des fléchisseurs de l'avant-bras, faite d'une pullulation serrée de cellules très petites, rondes ou fusiformes à cytoplasme pauvre, à noyaux prédominants. Ces cellules sont disposées en nappes denses sans aucune fibre ni substratum intercellulaire appréciable.

On ne retrouve aucune ébauche de différenciation cytoplasmique permettant de classer cette tumeur et on note l'absence de toute monstruosité cellulaire.

L'étude anatomo-pathologique (Mr. RENAULT) permet de conclure à une tumeur conjonctive élémentaire.

Mais, l'examen de la bordure de la tumeur encapsulée révèle, en dehors des limites de la capsule, la présence d'un très petit foyer de même nature que l'on considère comme un élément avancé d'une diffusion probable de la tumeur primitive.

L'exérèse chirurgicale est alors complétée d'une radiothérapie locale complémentaire.

En juin 1964 : A l'occasion d'un examen radiologique pulmonaire systématique, on découvre une opacité arrondie dans la région sous-claviculaire droite.

Intervention chirurgicale (Mr. CABROL) qui pratique une bisegmentectomie apicale et dorsale droite.

On examine histologiquement la pièce : tumeur arrondie du segment apical droit, à limite nette, à centre nécrotique, faite de cellules fusiformes, à noyaux allongés formant des faisceaux.

Il n'existe pas de capsule : c'est la structure d'un fibrosarcome.

- HISTOIRE DE LA MALADIE -

En avril 1965:débute l'épisode actuel :

- asthénie : elle s'est installée brutalement chez un sujet bien remis de son opération de juin 1964 sur le poumon droit.

Elle est maximum le matin, au réveil et s'accompagne, au début, de vertiges, avec dérobement des jambes.

Cette asthénie est aussi bien physique (le moindre effort lui coûte) il monte très difficilement les escaliers, jambe après jambe), que psychique : le malade se sent las, rien de l'intéresse, il n'a même plus la force d'ouvrir son journal.

Il continue cependant à travailler et tente de mener une vie aussi normale que possible.

- des troubles digestifs :

- avec anorexie : d'abord dégoût pour les viandes puis rapidement l'anorexie devient globale. Le malade refuse presque toute alimentation.

- nausées et vomissements de plus en plus fréquents et accentués par le décubitus.

- un amaigrissement progressif : il n'est pas étonnant et découle des symptômes précédents.

Devant ces signes, on a évoqué un syndrome d'insuffisance surrénale, mais cette impression aurait peut être dû être tempérée devant l'apparition un mois et demi plus tard, d'un syndrome polyuro-polydipsique brutalement installé : le malade urine jusqu'à 3 à 4 litres d'urine par 24 heures, il éprouve une soif intense et boit en conséquence.

- des examens complémentaires sont demandés :

. NFS : normale,

. VS : normale

. examen radiologique du crâne :

- pas d'image anormale du squelette crânio-facial

- calcification des ligaments pétroclinoïdiens postérieurs et de la glande pinéale, sans signification pathologique.

- radios de l'estomac et de l'oesophage : normales.

En juillet : le tableau s'enrichit :

On assiste à l'apparition d'un syndrome de douleurs diffuses au niveau des membres :

- accentuées en position orthostatique,

- maximales aux points d'appui,

qui obligent bientôt le malade à s'aliter de plus en plus souvent et de plus en plus longtemps.

Au mois d'aout :

- le sujet est pratiquement grabataire,

- il a maigri de 16 kg en 4 mois

- a l'examen, on trouve TA abaissée avec une maxima à 8, et cela est d'autant plus significatif que son médecin traitant se souvient avoir trouvé antérieurement un chiffre de maxima autour de 16.

- devant l'état particulièrement critique de Monsieur P...

- devant cette asthénie intense, cette anorexie et cette hypotension artérielle,

- pressé par le temps et avant d'entreprendre des examens complémentaires plus précis, le médecin traitant décide de le traiter comme si l'on

était devant un tableau d'insuffisance surrénale aiguë. et en urgence, donne : DOCA et HYDROCORTISONE.

Un début d'amélioration intervenant, mais bienprécaire, en fait, on décide une hospitalisation en vue de pratiquer des dosages hormonaux et d'établir un bilan complet.

- HOSPITALISATION -

Le malade arrive le 9 août 1965 à Cochin dans un état général très médiocre.

On est en présence d'un sujet :

- très pâle, amaigri, apyretique

- l'asthénie est considérable, d'autant que le moindre geste réveille des arthralgies très vives ainsi que des myalgies profondes et diffuses.

- psychiquement, il présente parfois des épisodes de torpeur pendant lesquels le sujet paraît un peu confus, et des moments d'excitation intense.

A l'examen :

on ne trouve pas de signes d'hyperpigmentation tout au plus existe un certain hâle de la peau en rapport avec un séjour prolongé en climat marin.

L'examen attentif des mains, en particulier au niveau de la face dorsale des articulations, et des sillons de la face palmaire, ne révèle aucune trace de mélanodermie pourtant si typique chez l'addisonien.

Rien non plus au niveau des cicatrices ni au niveau des muqueuses.

La palpation des régions cervicales ne montre pas d'adénopathie.

D'autre part, on ne trouve aucune masse suspecte et le corps thyroïdien est normal aussi bien en volume qu'en consistance.

L'examen cardio-vasculaire montre une T.A. aux alentours de 12-8. B.D.C. : normaux. Les artères périphériques sont perçues.

On note la présence de varices au niveau des membres inférieurs.

L'examen pleuro-pulmonaire ne montre pas d'anomalies :

L'abdomen :

- est souple,

- foie et rate ne sont pas perçus.

- à l'interrogatoire, on apprend que depuis un mois environ, le transit intestinal est perturbé.

Appareil génito-urinaire :

- polyurie à 3 litres environ.

Appareil locomoteur :

- douleurs profondes diffuses : la palpation et la percussion réveillent des douleurs vives notamment au niveau des crêtes tibiales et des poignets.
- pas de tuméfaction superficielle visible.

Examen neurologique :

- la force musculaire est très diminuée dans son ensemble,
- on note une hypotonie avec des réflexes ostéo-tendineux très diminués :
  - . les achiléens ne sont pas retrouvés,
  - . le cutané plantaire est en flexion,
- la sensibilité est normale, aussi bien superficielle que profonde,
- absence de troubles vestibulaires et cérébelleux.

Devant un tel tableau clinique, et avant tout examen de laboratoire, on peut déjà émettre des doutes quant au diagnostic d'insuffisance surrénalienne :

1 - d'abord on est frappé par l'absence de pigmentation vraie, encore qu'on sache que la mélanodermie manque dans les formes très évolutives, lesquelles ne laissent pas le temps à l'hyperpigmentation d'apparaître.

2 - L'asthénie n'est pas caractéristique car :

- elle prédomine le matin,
- est indépendante de tout effort,
- s'accompagne d'une force musculaire nettement diminuée.

3 - l'anorexie est, certes, très évocatrice de maladie d'Addison mais elle ne s'accompagne jamais d'un syndrome polyuropolydipsique, au contraire, puisqu'on retrouve souvent une adipsie d'accompagnement.

4 - Enfin, l'existence d'un syndrome douloureux profond intense avec arthralgies et myalgies cadre mal avec le tableau d'Addison.

Des examens biologiques vont être pratiqués, tout au long de l'évolution : ils ont été rassemblés dans le tableau suivant :

	9/8	10/8	11/8	12/8	13/8	14/8	15/8
Calcémie (mg/l)		172	180		185	170	135
Calciurie (mg/24 h)				190		200	
Phosphorémie (mg/l)			50		55	52	43
Phosphaturie (mg/l)				300	325	325	
Phosphatase alcaline (U. B.)				4,6			
V.S.				70-102			
Urée sanguine (g/l)					1,90	1,9.	2,65
Urée urinaire (g/24 h)					22		
Ionogramme sanguin							
Cl (mEq/l)	94			90		87	
Na (mEq/l)	130			126		130	
K (mEq/l)	2,92			2,67		2,72	
R.A.				58		60	
Glycémie	1				1,05	0,85	

D'ailleurs, l'étude des tests statiques et dynamiques des glandes surrénales va infirmer ce diagnostic :

- taux des 17 cétostéroïdes dans les urines de 24 h : 17,5 mg/24 h
- taux des 17 OH, : 9 mg/ 24 h
- test à l'A.C.T.H. : la perfusion active le fonctionnement des surrénales.

Par contre, d'autres examens vont rapidement orienter le diagnostic :

- Urée : 0,85 g/l
- un Ionogramme qui montre une hypokaliémie à 2,92 mEq
- Glycémie normale ainsi que la courbe d'hyperglycémie provoquée.
- N.F.S. : pas d'anémie. Hyperleucocytose avec 19.200 globules blancs dont 93 % de polyneutrophiles.
- et surtout, on a la surprise de voir revenir un taux de calcium sérique très élevé.
- CALCIUM : ° 170 mg/l

Cette hypercalcémie explique alors entièrement le syndrome clinique observé chez Monsieur P... encore que biologiquement, certains résultats apparaîtront quelque peu discordants et seront discutés ultérieurement.

On a fait aussi des clichés radiologiques du squelette qui ont montré :

1 - l'absence de trait de fracture ou d'anomalies osseuses nettes.

2 - une décalcification osseuse diffuse modérée.

oOo

ETIOLOGIE - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant cette association :

1 - une hypercalcémie importante dépassant 150 mg/l à plusieurs dosages successifs, et malgré le caractère subnormal de la calciurie et l'augmentation paradoxale de la phosphorémie (Nous reviendrons sur ces anomalies).

2 - Des signes d'intoxication calcique particulièrement alarmants,

Il convient de trouver rapidement la cause d'un tel syndrome afin d'intervenir d'urgence en vue de stopper l'évolution inexorable de la maladie, et cela d'autant plus rapidement que l'on sait toute la gravité d'une calcémie aussi importante.

Un certain nombre de diagnostics peuvent être rapidement éliminés :

1 - une hypervitaminose D

L'anamnèse ne retrouve pas la notion d'une prise récente de calciférol.

2 - Un syndrome de BURNETT

Ici, encore l'interrogatoire ne note pas d'anomalie dans l'alimentation du malade.

3 - La Sarcoïdose de BESNIER BOECK SCHAUMANN

La fréquence de l'hypercalcémie au cours du B.B.S. est de l'ordre de 1 sur 5 et l'on sait qu'elle s'associe volontiers à une phosphorémie normale ou augmentée.

Mais la calcémie est exceptionnellement aussi importante.

- On ne retrouve aucun signe clinique en faveur d'un tel diagnostic.

Les antécédents pulmonaires chez Monsieur P... sont d'un tout autre ordre, et jamais il n'a été question d'adénopathie médiastinale, de lésions cutanées ou d'un syndrome oculo-parotidien.

4 - Une hémopathie maligne :

Mais la N.F.S. est pratiquement normale.

5 - Un myélome multiple des os :

Où l'hypercalcémie est retrouvée 1 fois sur 2 et où la présence d'une hyperazotémie associée est fréquente.

Mais, la V.S. n'est pas assez élevée (dans la maladie de Kahler, la VS est constamment supérieure à 100 à la première heure).

On n'a pas retrouvé de plasmocytose sanguine.

L'examen radiologique du squelette est négatif, en particulier, il ne montre pas de lacune osseuse.

6 - Métastase osseuse d'un cancer ostéophile :

Laquelle peut donner un tableau superposable. Cependant deux arguments semblaient devoir faire rejeter ce diagnostic :

Certes l'absence d'argument radiologique (aucune image de lyse osseuse ni autre anomalie osseuse).

Mais aussi un taux de phosphatase alcaline resté bas.

7 - Reste l'hyperparathyroïdie :

En faveur de laquelle existe tout un faisceau d'arguments biologiques et cliniques, sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Pressé par le temps, l'état du malade s'aggravant, il fallait décider d'urgence l'attitude thérapeutique à prendre pour tenter de sauver le malade.

Ou bien il s'agissait d'une hyperparathyroïdie primitive non mise en évidence cliniquement, et seule l'exploration cervicale pouvait repérer l'adénome causal.

Ou bien on avait affaire à une tumeur profonde responsable du syndrome pseudo hyperparathyroïdien. Là encore, la chirurgie pouvait être essentielle dans le repérage de la tumeur. Malheureusement, du fait de l'absence d'U.I.V. c'est en aveugle qu'il aurait fallu intervenir.

Etant donné l'état très critique du malade et l'évolution suraiguë de sa maladie, on a décidé une intervention d'urgence à la recherche d'un adénome.

Le 14.8.1965 : Le Professeur Agrégé Claude DUBOST pratique une exploration cervico-médiastinale à la recherche d'un adénome parathyroïdien : la recherche est négative.

Le 15.8.1965 et les 2 jours suivants :

On assiste à une aggravation de l'état du malade.

1 - Encombrement progressif avec cyanose nécessitant une intubation et la mise sous aspiration.

2 - Les troubles psychiques s'exagèrent : désorientation psychique agitation et le malade est mis sous Dolosal et Diparcol.

Le 17.8.1965 : le décès intervient dans un tableau de collapsus irréversible.

Une vérification autopsique est pratiquée :

A l'examen macroscopique :

- découverte d'une grosse tumeur rétro-péritonéale de 850 g juxta surrénalienne droite, située derrière le foie. Cette tumeur se clive bien mais elle est très friable.

A sa surface, on aperçoit des débris de la glande surrénale droite; on ne peut séparer la glande de la tumeur.

- Grosse surrénale gauche d'aspect normal,
- Deux gros reins : 400 g chacun,
- Pas de métastase hépatique,
- Tube digestif normal,
- Prostate normale à la palpation

Au niveau de la cavité thoracique droite :

Au dessous du lobe restant, au dessus du diaphragme, existe une masse tumorale de même aspect que celui de la tumeur rétro-péritonéale, elle pèse 200 g environ. A son contact se trouvent d'anciens caillots.

Pas d'adénome parathyroïdien dans le médiastin ni au niveau du cou.

Des prélèvements sont effectués en vue d'un examen histologique.

A l'examen histologique :

1 - On constate que les aspects microscopiques de la tumeur rétro-péritonéale, de la tumeur thoracique et de la tumeur enlevée il y a 10 ans au niveau du bras droit sont superposables.

2 - Le Professeur Agrégé TOURNEUR étiquette la tumeur rétro-péritonéale de "fibro-blasto-sarcome".

3 - Au niveau des glandes parathyroïdes prélevées, on note que l'une est d'aspect normal, l'autre est estimée "hypoplasique".

4 - L'examen d'un fragment de rein montre des lésions de néphrite interstitielle,

5 - Les fragments osseux examinés sont exempts de lésions tumorales.

- EN CONCLUSION -

Cette observation rapporte le cas d'un malade de 42 ans, porteur d'antécédents tumoraux, qui a développé, parallèlement à l'évolution de sa maladie, un syndrome d'hypercalcémie aiguë rapidement mortel, et cela, en l'absence de toute métastase osseuse et, comme l'a montré l'examen histologique, en ayant des parathyroïdes d'aspect normal ou "hypoplasique".

oOo

COMMENTAIRES & DISCUSSION

Cette observation présente 2 ordres d'intérêt :

Tout d'abord, les problèmes de diagnostic et de thérapeutique d'urgence que pose l'apparition d'un syndrome clinique et biologique d'une hypercalcémie aiguë.

Nous ne nous y attarderons pas, car là n'est pas notre propos.

Notre propos est plutôt de réunir, à l'occasion de notre observation les données de la littérature que nous avons pu recueillir concernant les hypercalcémies ou pseudo-hyperparathyroïdies dites "paranéoplasiques".

- ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC POSITIF D'HYPERCALCEMIE AIGUE

Si l'on admet que le dernier épisode de la maladie de Monsieur P... a débuté en avril 1965, on s'aperçoit que très précocement, dès le mois de mai, tous les éléments susceptibles d'étayer le diagnostic étaient présents.

Dès cette époque, le malade présentait un tableau clinique déjà très évocateur d'une hypercalcémie aiguë avec :

1 - Des troubles digestifs :

Anorexie, vomissements.

2 - Des signes neuro-psychiques :

à type d'asthénie intense et d'altération de la conscience.

3 - Des signes osseux :

Un syndrome pseudomyopathique avec des douleurs profondes.

Une déminéralisation diffuse du squelette.

4 - Des troubles urinaires :

Une polyurie avec une polydipsie.

Malheureusement, l'établissement du diagnostic a été trop tardif et c'est à un stade très avancé de sa maladie que Monsieur P... a été hospitalisé . En particulier, l'insuffisance rénale est alors patente et l'on verra le taux de l'urée sanguine atteindre 2, 65 g/l en 6 jours d'évolution dans le service.

Très rapidement, les résultats biologiques ont affirme l'existence d'une hypercalcémie très élevée tout à fait compatible avec le tableau d'intoxication observé .

Devant un tel tableau clinique et biologique d'hypercalcémie aiguë, plusieurs diagnostics pouvaient être évoqués.

Nous avons montré antérieurement qu'un certain nombre d'entre eux avaient pu être rapidement éliminés. Nous n'y reviendrons pas et c'est en fonction de l'étiologie retenue de l'hypersecrétion dans l'organisme d'une hormone à activité hypercalcémiante que nous allons discuter les résultats biologiques obtenus.

- L'HYPERCALCEMIE -

C'est le maître symptôme du tableau. Ici, franche, elle est restée constamment à des taux supérieurs à 150 mg/l.

On sait la valeur hautement péjorative d'un tel taux : ALBRIGHT a montré que, lorsque la calcémie atteint des taux voisins de 170 mg/ l, il faut craindre la mort subite qu'il appelle "mort chimique".

Ainsi, la découverte d'un tel taux fait de la maladie une véritable "urgence" médicale et, dans le cas de l'adénome, elle impose une intervention exérèse, seule capable de sauver le malade.

- LA PHOSPHOREMIE -

Dans 85 % des cas, où la phosphorémie a été mesurée, on a trouvé une hypophosphorémie avec des taux inférieurs à 30 mg/l

Dans notre observation, on trouve un taux à la limite supérieure de la normale.

Cela n'est pas classique, mais on sait qu'en cas d'insuffisance rénale associée, on peut trouver une phosphorémie normale voire élevée.

A propos de cette insuffisance rénale si fréquemment retrouvée au cours des syndromes d'hypercalcémie aiguë, certains auteurs se sont demandé à quoi on devait la rattacher.

On a parlé d'hyperazotémie liée à des troubles électrolytiques. On a également évoqué la constitution d'une néphropathie organique secondaire à l'intoxication calcique.

Notons que, chez notre malade, l'étude histologique d'un fragment de rein a mis en évidence des lésions de néphrite interstitielle.

Ainsi, il semble que l'hypercalcémie soit, à la fois, responsable de l'hyperazotémie mais aussi de l'hypokaliémie observée.

- LA CALCIURIE -

Elle est constamment élevée avec des taux pouvant atteindre 670 mg/l et l'on est surpris de trouver chez notre malade une élimination urinaire de calcium subnormale.

Mais l'on concoit très bien qu'en cas d'insuffisance rénale avec diminution de la filtration glomérulaire, on puisse trouver des calciuries basses. D'ailleurs, plusieurs cas semblables ont été rapportés.

- LA PHOSPHATURIE -

Rarement mesurée, elle se trouve alors élevée. Là encore, du fait de l'insuffisance rénale, la phosphaturie est revenue basse.

En regard de ces résultats biologiques si peu classiques, on peut se demander si de telles anomalies ne peuvent pas être interprétées comme étant en faveur de l'une ou l'autre étiologie des hyperparathyroïdies.

Il ne le semble pas à la lumière des données de la littérature.

Tous les résultats peuvent se voir, il suffit de les interpréter en fonction du contexte clinique.

L'étude du taux des phosphatases alcalines est significative à cet égard.

La présence d'un taux bas dans notre observation va bien avec l'absence de lésion osseuse.

Mais un taux élevé n'élimine pas une absence de lésion osseuse quand on sait que certains cancers ont une grande tendance à faire des métastases hépatiques.

Ainsi donc, le laboratoire, à lui seul, semble incapable d'orienter le diagnostic dans le sens d'une hyperparathyroïdie avec adénome, d'une métastase osseuse, d'un cancer ostéophile ou d'un syndrome endocrinien d'hypercalcémie dite "paranéoplasique".

Quels sont alors les éléments susceptibles d'orienter l'établissement du diagnostic étiologique correct d'un syndrome d'hypercalcémie aiguë ?

En faveur de l'adénome parathyroïdien :

Sa fréquence par rapport aux syndromes paranéoplasiques beaucoup plus rarement décrits jusqu'ici.

Cliniquement, aucune anomalie au niveau ou au voisinage de la région thyroïdienne n'a pu être détectée.

Mais on sait que la découverte clinique de la tumeur causale est rare. Le plus souvent le diagnostic repose sur l'enquête biologique et la chirurgie l'affirme.

En faveur de l'hypercalcémie paranéoplasique :

Certes, les antécédents militaient en faveur de cette dernière hypothèse. Mais comment la vérifier ?

Il ne semblait pas y avoir de signes en faveur d'un néo-bronchique. Par contre, on avait été frappé par l'existence radiologique de 2 gros reins.

Or, on connaît la fréquente localisation rénale de tumeur capable de secréter une parathormone et, si cette hypothèse se révélait juste, mais dans ce cas, on comprendrait mal la bilatéralité des images radiologiques (2 gros reins), cette pseudo hyperparathyroïdie entrerait bien dans le cadre des syndromes endocriniens paranéoplasiques.

L'U.I.V. à la recherche d'une image "tumorale" n'a pu être pratiquée du fait de l'hyperazotémie qui aurait rendu l'examen dangereux et aurait rendu les clichés radiologiques certainement ininterprétables.

- Le diagnostic entre ces deux hypothèses :

Est très difficile et notre observation n'est pas la seule où l'hésitation a conduit le malade entre les mains du chirurgien à la recherche d'un adénome.

En fait, c'est souvent devant la négativité de l'exploration cervicale que l'on est conduit à poser le problème de l'hypercalcémie aiguë "paranéoplasique".

oOo

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Depuis longtemps, on connaît, l'existence des syndromes d'hypercalcémie au cours de l'évolution du cancer avec métastase osseuse.

WOODARD (34) rapporte une statistique selon laquelle sur près de 700 cas de tumeurs malignes de siège variable, on trouve un tableau d'hypercalcémie aiguë dans 10 % des cas.

Le mécanisme de cette hypercalcémie paraît évident et l'on admet qu'elle est le résultat du processus de lyse osseuse métastatique. Il y a libération de quantité si importante de calcium que très rapidement le pouvoir excréteur de l'organisme est débordé et qu'il s'avère incapable d'éliminer le surplus.

Pourtant, même dans ces cas de lyse osseuse certains faits paraissent troublants :

1 - on constate que tous les cancers avec métastase osseuse ne s'accompagnent pas forcément d'un syndrome d'hypercalcémie aiguë.

2 - Au cours de cancer de la thyroïde avec métastase osseuse, on n'a jamais observé de syndrome d'hypercalcémie aiguë.

3 - Enfin, il ne semble pas y avoir de relation entre l'importance de la métastase osseuse et le degré de l'hypercalcémie engendrée.

Mais à côté de ces faits maintenant bien connus, sinon toujours expliqués, d'autres données de la littérature vont, à partir de 1956, montrer l'existence indiscutable de tumeur maligne capable d'engendrer des syndromes pseudo-hyperparathyroïdiens rapidement mortels et, fait remarquable, à chaque fois, il n'a pas été possible de mettre en évidence des lésions osseuses métastatiques aussi bien radiologiquement qu'à l'examen post-mortem.

Les premiers cas de ces syndromes endocriniens "paranéoplasiques" ont été décrits en 1956 par 2 équipes américaines, celle de CONNOR (8) et collaborateurs d'une part et, d'autre part, celle de PLIMPTON et GELLHORN (25).

Trois observations, choisies dans la douzaine de cas étudiés par ces auteurs, illustrent assez bien notre propos.

- 1ère observation :

Il s'agit d'un homme de 47 ans, porteur d'un cancer du rein qui présente brutalement un tableau d'hypercalcémie aiguë avec des signes cliniques évidents, une calcémie à 130 mg/l, une hypophosphorémie, un taux de phosphatases alcalines à 14,5 U.B.

Une néphrectomie est pratiquée, et l'intervention est suivie d'un retour de la calcémie à un taux normal avec disparition des signes d'intoxication.

- 2ème observation :

Un homme de 62 ans, atteint de tumeur bronchique présente au cours de l'évolution de sa maladie, un tableau clinique d'hyperparathyroïdie avec une calcémie très élevée, une phosphorémie basse.

L'exérèse de la tumeur est pratiquée et, malgré l'existence d'une petite métastase osseuse siègeant au niveau d'une côte, on voit le taux de la calcémie se normaliser en très peu de temps.

- 3ème observation :

Une femme de 48 ans présente soudainement un tableau aigu fait d'anorexie, d'amaigrissement avec vomissements.

A l'examen, on perçoit une masse annexielle.

On fait faire des examens complémentaires qui montrent :

- calcémie très élevée (elle évoluera entre 160 et 180 mg/l
- phosphorémie entre 21 et 31 mg/l
- phosphatases alcalines non élevées.

Ces résultats conduisent à entreprendre une exploration chirurgicale de la région cervicale. On trouve 3 parathyroïdes normales d'aspect et l'intervention est suivie d'une baisse très transitoire de la calcémie.

Quelques temps après, on enlève une tumeur de l'ovaire et cette exérèse est suivie d'un retour de la calcémie à un taux normal.

Six mois après, on notait une reprise évolutive locale qui s'accompagnait d'une remontée de la calcémie.

Ces 3 observations sont très intéressantes :

1 - Tout d'abord, elles montrent l'existence indéniable de syndromes endocriniens associés à des tumeurs malignes.

Tantôt ce sont les signes d'hypercalcémie aiguë qui ouvrent le tableau de la maladie,

Tantôt le syndrome d'hyperparathyroïdie s'installe brutalement au cours de l'évolution clinique de la tumeur maligne.

2 - On note que les lésions osseuses, même quand elles existent (2è observation) ne semblent pas jouer un rôle dans la constitution de l'hypercalcémie.

3 - Les parathyroïdes ne semblent pas plus capables d'expliquer l'hypercalcémie. Prélevées et étudiées histologiquement, elles se présentent dans un état d'activité tout à fait normal, ce qui élimine l'adénome.

4 - Par contre, la tumeur semble seule responsable de la symptomatologie aussi bien clinique que biologique observée à chaque fois :

- l'exérèse de la tumeur est suivie d'un retour de la calcémie à la normale,

- la reprise évolutive du processus s'accompagne de la réapparition de tous les signes d'intoxication calcique.

De 1956 à 1964, d'autres observations d'hypercalcémies dites "paranéoplasiques" ont été rapportées.

D'après M.B. LIPSETT (19) il en existerait une centaine de cas reconnus. Nous n'avons pu en retrouver que 48, bien étudiés.

On constate que :

1) - l'homme semble plus souvent concerné que la femme dans la proportion de 2 hommes pour 1 femme (alors que, dans les cas d'adénome, la proportion est inverse, 2 femmes pour 1 homme).

2 - L'éventail des âges se répartit entre 23 et 78 ans : le plus grand nombre des cas se situant entre 45 et 70 ans ce qui correspond d'ailleurs à l'âge où l'on fait le plus volontiers un "cancer".

3 - Le siège de la tumeur primitive est très variable. Cependant, on note une certaine prédisposition des cancers des bronches et des reins à présenter ce type de syndrome endocrinien.

- SIEGE -	- rénal :	14 cas	soit 54 % environ
	- poumon :	11 cas	
	- utérus, ovaire :	4 cas chacun	
	- vessie, foie, pancréas :	3 cas chacun	
	- colon, oesophage, gencive, vulve, verge :	1 cas de chaque	

On a aussi rapporté 2 cas de maladie de Hodgkin, une lymphosarcome, enfin notre cas de fibro blastosarcome qui semble le premier de ce type histologique.

- ASPECT CLINIQUE -

La sympatomatologie révélatrice est variable :

- tantôt et c'est le cas le plus fréquent, on est en face d'un tableau aigu d'hypercalcémie avec nausées, anorexie, torpeur, coma, polyurie et arythmie.

Dans d'autres cas, c'est à l'occasion d'un examen de routine que le laboratoire découvre un taux élevé de calcium sérique sans qu'aucun symptome ne reflète le désordre biologique et que seuls soient présents les signes propres à la tumeur (hémoptysie, toux, hématurie), et la découverte d'une hypercalcémie dans un tel cas aggrave nettement le pronostic évolutif de la tumeur.

Un tableau récapitulatif rassemble un peu plus loin les cas d'hypercalcémie aiguë développée au cours de cancers sans métastase osseuse. Mais, dès maintenant, nous allons rapporter brièvement quelques exemples qui nous ont paru particulièrement proches de notre propre cas d'hypercalcémie aiguë "paranéoplasique".

LUCAS (20) décrit le cas d'un homme de 49 ans, somnolent depuis 6 semaines environ avec des épisodes de nausées, vomissements associés à de violentes douleurs abdominales, une polyurie, une polydipsie et un amaigrissement important.

- dosage de la calcémie montre un taux à 160 mg/l
- phosphorémie : 22 mg/l
- urée : 0,39 g/l
- potassium : 2,6 mEq

Quelques jours plus tard, la calcémie est à 180 mg/l

l'urée à 0,90 g/l

Une exploration chirurgicale est pratiquée en urgence : elle est négative et le malade meurt 9 jours après dans un tableau d'insuffisance rénale et hypokaliémie.

A l'autopsie, on découvre un cancer généralisé occupant toute la cavité abdominale et dont le point de départ semblait pancréatique.

SNEDECOR et BAKER (58) rapportent l'histoire d'un homme de 53 ans qui, depuis six mois, présentait un syndrome fait de polyurie, avec polydipsie, de nausées et de vomissements.

Trois mois auparavant, le tableau s'était enrichi d'une asthénie musculaire profonde avec altération de l'état psychique dans le sens confusionnel.

Au moment de son hospitalisation, un bilan complet avait été demandé. Les premiers examens montraient :

- urée : à 0,48 g/l quelques jours plus tard 0,83 g/l
- calcémie : 152 mg/l
- phosphorémie à 36 mg/l

Un traitement par les corticoïdes demeure sans action.

Une intervention sur la région cervicale est tentée à la recherche d'un éventuel adénome parathyroïdien : elle est infructueuse, et les 3 parathyroïdes prélevées à cette occasion s'avèrent tout à fait normales.

L'intervention est quand même suivie d'une légère amélioration (la calcémie s'abaisse à 114 mg/l) mais rapidement la phosphorémie monte à 97 mg/l et l'urée atteint 1 g/l

A l'autopsie, on découvre un lymphosarcome lymphocytique.

A propos de ce malade, on notera que c'est un des rares cas qui, comme dans notre observation, s'accompagne d'une phosphorémie paradoxalement normale.

oOo

Siège de la tumeur primitive	Sexe-Age	Calcémie mg/l	Phosphorém. mg/l	Calciurie mg/24 h	Après exérèse de la tumeur	Remarques	Références
REIN	♂-49	127-141	26-34	456	Normalisation de la calcémie		Plimpton et Gellhorn 1956
	♂-47	130-141	25-29		Normalisation		Plimpton et Gellhorn 1956
	♂-73	136-148	27		Pas d'exérèse		Plimpton et Gellhorn 1956
	♂-67	135-188	34		Pas d'exérèse		Plimpton et Gellhorn 1956
	♂-63	113-114	20-31		Normalisation de la calcémie		Alaris et Flanagan 1959
	♂-60	124-140	24-32	344	Normalisation	Essai infructueux de recherche biologique d'hormone parathyroïdienne au sein de la tumeur	Case Records NEJM 1961
	♀-75	128-140	27-37	89	Normalisation	Même essai infructueux	Case Records NEJM 1961
	♂-57	113-126	20-33		Pas de chirurgie		David et coll 1962
	♀	Elevée	Basse		Normalisation		Cope 1961
	♂-69	148-169	34		Normalisation		Bourne 1964
	♂-42	127-136	26-34		Pas d'intervention	A l'autopsie : métastase costale	Lamberg 1964
	♀-61	120	20		Pas d'intervention	Dosage substance parathormone in situ	Goldberf 1964
	♂-48	>140	<30		Normalisation	Dosage dans la tumeur de la substance identique à la parathormone	Lytton 1965
POUMON	♂-69	Elevée	Basse		Normalisation de la calcémie	Réapparition de l'hypercalcémie lors de la reprise du processus	Connor et coll 1956
	♂-62	Elevée	Basse		Normalisation	Présence d'une lésion de lyse sur une côte	Connor et coll. 1956
	♀-76	130-160	29	210-275	Pas d'intervention	Lymphosarcome de la rate à l'autopsie	Plimpton et Gellhorn 1956
	♂-59	159-169	29		Pas d'intervention		Plimpton - Gellhorn 1956
	♂-60	118-136	26	328-400	Pas d'intervention	Hyperplasie de parathyroïdes	Case Records NEJM 1957
	♂-[illegible]9	115-174	30-60		Pas d'intervention		Gold et Schnider 1959
	♂-78	170	Non mesurée		Pas d'intervention		Carey 1962
	♂-48	150-200	34	500-700	Pas d'intervention	Hyperplasie des parathyroïdes	Massaro 1962
	♂-73	150	25		Pas d'intervention		Fry 1962
	♂-54	119-126	23-25	428-550	Pas d'intervention		Horeau et coll 1965
	♂-64	118-135	21-28		Pas d'intervention		Snedecor 1964
OVAIRE	♀-48	157-179	21-31		Normalisation de la calcémie	Réapparition de l'hypercalcémie lors de la reprise du processus (6 m après)	Plimpton-Gellhorn 1956
	♀-46	163-175	20-28	330-670	Normalisation		Abouat et coll 1959
	♀-40	170-200	15-24		Pas de réponse		Breidahl 1962
UTERUS	♀-69	170-195	23		Pas d'intervention		Plimpton - Gellhorn 1956
	♀-53	132-164	36		Pas d'intervention		Plimpton - Gellhorn 1956
	♀-34	137-225	27-29		Pas d'intervention	Parathyroïdes hyperplasiées	Stone 1961
	♀-56	125-188	23		Pas d'intervention	Métastases pleurales et ganglionnaires	Horeau et coll 1965
VAGIN	♀-72	144-206	15-26	300-700	Normalisation de la calcémie	Reprise de l'hypercalcémie à la réapparition locale de la tumeur	Schatten et coll 1958
VESSIE	♀-62	133-160	43-46		Pas d'intervention		Ioebel et Wolkoff 1962
	♀-67	191	16		Pas d'intervention		Svane 1964
PENIS	♂-60	126	34		Normalisation		Everett et coll 1965
PANCREAS	♂-49	160-200	22		Pas d'intervention	Enorme carcinome envahissant l'abdomen	LUCAS 1960
	♀-50	150-170	25-35	240	Pas d'intervention		Magnenat Perret 1961
	♀-52	148-161	16-20		Pas d'intervention		Snedecor 1964
COLON	♂-77	186	20	500	Pas d'intervention	Parathormone au sein de la tumeur (technique immunol.)	Case Records NEJM 1963
FOIE	♂-52	118-132	22-36	360-400	Pas d'intervention		Samuelson et Weiner 1963
	♂-74	127-156	34-50	310	Pas d'intervention		Case Records NEJM 1963
	♂-23	202	44		Pas d'intervention		Keller 1965
COU	♂-75	134-170	24-37		Pas d'intervention	Hyperplasie des parathyr.	Case Records NEJM 1964
GENCIVE	♂-71	190	27		Pas d'intervention		Case records NEJM 1964
OESOPHAGE	♂-50	170-191	19		Pas d'intervention		Snedecor 1964
LYMPHOSARCOME	♂-51	152-172	36-45		Pas d'intervention		Snedecor 1964
HODGKIN	♀-50	134-231	19-36		Pas d'intervention	Normalisation sous traitem. spécifique(moutarde azotée)	Plimpton 1956
	♂-48	155-169	24-26		Pas d'intervention	Normalisation de la calcémie sous traitement spécifique (moutarde azotée)	David 1962
FIBROSARCOME	♂-42	170-190	50-55	190-200	Pas d'intervention	Enorme tumeur rétro-péritonéale	Bricaire et Leprat 1965

DONNEES SUR LA PATHOGENIE DE L'HYPER-CALCEMIE PARANEOPLASIQUE

On peut se placer sur 2 plans pour étudier toutes les hypothèses qui ont été avancées pour expliquer le mécanisme de ces hypercalcémies évoluant parallèlement à un cancer exempt de métastase osseuse.

Il peut s'agir d'abord d'un trouble plasmatique du métabolisme calcique.

On sait que lorsque l'on dose la calcémie, on évalue tout le calcium sérique sous quelque forme qu'il soit (à noter que c'est essentiellement dans le plasma qu'il se trouve, les hématies n'en contenant que très peu).

La calcémie normale est de 100 mg/l avec comme limites 90 à 106 mg/l (dosage complexométrique - l'EDTA étant le chelateur, la murexide l'indicateur coloré).

Le calcium plasmatique se répartit en 2 grandes fractions :

- 45 % sont liés aux protéines sériques (principalement à l'albumine)
- les 55 % restant représentent la fraction "diffusible" du calciuù et ils se décomposent en :

1 - une partie ionique responsable des effets neuromusculaires du calcium, et qui semble être la fraction qui contrôle la secrétion de la parathormone.

2 - une petite portion à l'état complexé, combinée aux citrates, phosphates et bicarbonates.

Certains auteurs ont voulu expliquer l'hypercalcémie paranéoplasique comme étant le reflet d'un trouble de l'équilibre statique du calcium plasmatique.

Ce déséquilibre résulterait :

- soit d'un excès de la fixation protéique du calcium,

- soit d'une augmentation de la partie liée aux citrates, phosphates ou bicarbonates,

- soit à la présence d'une substance "chélatrice" qui serait élaborée par la tumeur.

Mais, récemment, WALSER (32) a montré qu'il n'existait aucune anomalie du calcium ionisé ou lié aux protéines dans de nombreux cas d'hypercalcémie paranéoplasique.

Il peut s'agir :

d'un trouble dynamique dans le métabolisme du calcium.

De nombreux facteurs interviennent pour maintenir la calcémie à un taux aussi fixe que possible :

- apport alimentaire,
- présence de vitamine D
- absorption et secrétion gastro-intestinale,
- secrétion de parathormone,
- excrétion rénale,
- formation et destruction osseuses.

Trois types de troubles ont été avancés pour expliquer le mécanisme de l'hypercalcémie retrouvée chez ces malades :

1 - l'augmentation de l'absorption intestinale comme dans les cas de sarcoïdose ou de syndrome de Burnett,

2 - une libération excessive de calcium comme dans la maladie de Paget, le myélome multiple des os ou en cas de métastase osseuse.

3 - une hypersecrétion de l'hormone parathyroïdienne comme dans le cas de l'hyperparathyroïdie primitive ou de l'intoxication par la vitamine D.

Chacun de ces mécanismes, comme une combinaison de ceux-ci pourrait être à l'origine de l'hypercalcémie observée dans les cas de tumeurs malignes sans métastase osseuse. Malheureusement, aucune preuve directe de l'un de ces processus n'existe.

Pourtant, nous possédons un certain nombre d'éléments qui établissent l'origine néoplasique de l'hypercalcémie rencontrée chez ces malades :

1 - les conséquences évolutives qui sont toujours hautement malignes : l'installation d'un syndrome d'hypercalcémie aiguë semble faire "flamber" la maladie tumorale qui brule alors les étapes.

2 - L'absence de métastase osseuse.

La reconnaissance de celle-ci doit s'appuyer aussi bien sur l'étude radiologique du squelette (en s'aidant au besoin des tomographies) que sur l'examen histologique post mortem.

3 - Le fait qu'à l'intervention exploratrice de la région cervicale, les parathyroïdes soient normales, voire hypoplasiques, mais que jamais on ne retrouve d'adénome.

4 - Une disparition du syndrome endocrinien lors de l'ablation de la tumeur. Sa réapparition lors d'une éventuelle reprise évolutive.

Sur les 49 cas rapportés :

1) - l'intervention a été pratiquée 14 fois et 13 fois (soit dans 92,8 % des cas), on a vu le syndrome d'hypercalcémie aiguë disparaître.

2) - dans les 2 cas de maladie d'Hodgkin, la normalisation a été obtenue lors de la stabilisation de la maladie par le traitement spécifique.

3) - la réapparition du syndrome endocrinien lors d'une reprise évolutive locale a été rapportée dans 3 cas.

De tels faits prouvent qu'il existe une relation certaine entre le cancer et l'hypercalcémie.

5 - Enfin, la reconnaissance in situ de la substance responsable. Et alors dans cette perspective, on peut se demander :

1) quel type de substance on va trouver ?

2) quel procédé, clinique, biologique, immunologique employer pour mettre en évidence cette éventuelle substance ?

- TROIS HYPOTHESES ONT ETE AVANCEES -

Quant à la nature de la substance élaborée par la tumeur.

La première est que le tissu tumoral produirait une substance semblable à la vitamine D.

Il s'agirait, alors d'un phénomène semblable à l'hypercalcémie rencontrée dans la sarcoïdose, mais cette hypothèse ne rend pas compte de l'hypophosphorémie. De plus, aucune preuve directe de l'existence d'une telle substance n'a été fournie.

Par contre, l'association hypercalcémie hypophosphorémie suggère fortement l'existence d'une substance à activité parathyroïdienne.

Il s'agirait alors, d'un excès d'hormone parathyroïdienne qui s'expliquerait :

1 - soit par la stimulation, par la tumeur de la secrétion de l'hormone (donc la tumeur produirait une parathyrostimuline),

2 - soit par la production par la tumeur elle même d'une substance ayant une activité semblable à celle de la parathormone.

Dans 4 observations de néoplasie (dont 2 cas de tumeurs bronchiques) avec syndrome d'hypercalcémie sans métastase osseuse, on a, à l'occasion d'un examen histologique, découvert des parathyroïdes de structure hyperplasique, et logiquement, l'exérèse de l'adénome aurait dû être suivie de la disparition du syndrome endocrinien.

L'opération a été pratiquée une fois. Malheureusement le malade est décédé très rapidement des suites opératoires, sans que l'on ait pu être convaincu de l'intérêt thérapeutique de l'intervention.

En fait, la plupart du temps, les parathyroïdes retirées sont macroscopiquement et histologiquement normales et même dans quelques cas, elles présentent un aspect hypoplasique, ce qui indiquerait donc une mise au repos.

De tels faits sont très en faveur de l'hypothèse de la production par la tumeur d'une substance à action parathyroïdienne. Les anglo-saxons parlent de substances : "parathormone - like".

Jusqu'à présent, cette hypothèse ne reposait que sur les preuves indirectes que nous venons de passer en revue, et, la preuve directe, c'est-à-dire son identification au sein de la tumeur elle même manquait.

- QUEL PROCEDE EMPLOYER ?

On a essayé de rechercher la substance en s'aidant de méthodes biologiques (injections à l'animal d'extrait de la tumeur pour tenter de reproduire l'hypercalcémie).

Elles échouèrent, sans doute du fait de leur trop faible sensibilité.

TASJIAN, LEVINE et MUNSON (31) en 1964, renonçant aux méthodes classiques, ont mis au point des tests de technique immunologique :

- une réaction de déviation du complément, faite avec anti-sérum anti-parathormone bovine (ayant une antigénicité commune avec la parathormone humaine) capable de déceler des quantités de l'ordre de 10 millimicrogrammes de substance.

Une méthode radio-immunologique, dont le seuil de sensibilité est de l'ordre de 0,4 millimicrogrammes.

Grâce à ces méthodes particulièrement sensibles, ces auteurs ont pu mettre en évidence au sein d'extraits uréiques de tumeurs malignes provenant de cancéreux ayant présenté un syndrome d'hypercalcémie aiguë, la substance recherchée.

Ces expériences furent réalisées 6 . fois : dans 3 cas de cancer rénal, 1 tumeur du pancréas, une tumeur des bronches, une du colon.

Les résultats furent, à chaque fois, significatifs et les auteurs ont pu détecter des quantités mesurables d'hormone parathyroïdienne.

C'est ainsi que, dans le cas d'un cancer du poumon avec métastase non osseuse, où l'élévation de la calcémie a 186 mg/l avait causé la mort "chimique" du patient, il a été trouvé 39 microgrammes d'une substance antigéniquement identique à la parathormone, par gramme de métastase, et 10 microgrammes par gramme de tumeur primitive.

Des contre-épreuves ont été réalisées :

1 - chez les mêmes malades, on a prélevé des fragments de tissu non cancéreux voisins des régions envahies.

2 - chez d'autres cancéreux, ayant présenté le même type de tumeur, mais non accompagné de syndrome endocrinien, on a biopsié des fragments tumoraux.

Dans tous ces cas, les épreuves immunologiques ont montré que ces tissus ne contenaient que des quantités non significatives de substance "parathormone - like".

Pourtant, ROSENBERG (19) rapporte aussi que les travaux ci-dessus ont également mis en évidence des cas où les résultats immunologiques ont été négatifs, alors que les malades étaient porteurs de cancer sans métastase osseuse, mais accompagné de syndrome endocrinien d'hypercalcémie.

Cela laisse donc supposer qu'il existe d'autres mécanismes susceptibles d'être à l'origine de ce même tableau clinique.

A cet égard, WILSON, MERRICK et WOODWARD (33) ont réussi à isoler un type de lapins porteurs de carcinomes XV - 2, présentant très facilement un syndrome d'hypercalcémie, en dehors de toute métastase osseuse.

Avec un tel matériel de laboratoire, on peut penser que, dans un proche avenir, seront élucidés tous les aspects encore obscurs du mécanisme à l'origine des syndromes d'hypercalcémie paranéoplasique.

Dans le cas de notre observation, nous ne possédons aucune preuve formelle quant à la responsabilité de la tumeur dans l'hypercalcémie gravissime présentée par notre malade.

Nous pensons, cependant que devant :

1 - le caractère massif de l'hypercalcémie chez ce malade, porteur d'antécédents tumoraux,

2 - l'absence de toute lésion osseuse décelable aussi bien radiologiquement qu'à l'examen post-mortem,

3 - la constatation de parathyroïdes normales, voire hypoplasiques, l'approche du diagnostic d'hyperparathyroïdie "paranéoplasique" a été suffisante et qu'à ce titre, elle justifiait cette petite revue de la littérature.

oOo

CONCLUSIONS

1 - Parmi les syndromes endocriniens para-néoplasiques, de nombreux travaux ont, depuis une dizaine d'années, fait état d'hypercalcémies aiguës donnant un tableau identique à celui que peuvent réaliser certaines hyperparathyroïdies adénomateuses.

2 - Nous avons eu l'occasion d'observer un tel cas chez un sujet de 42 ans, décédé dans un tableau d'hypercalcémie d'évolution foudroyante, en quelques semaines, et porteur d'une maladie fibro-sarcomateuse évoluant depuis plusieurs années.

3 - Dans cette observation, se trouvaient réunis, outre le tableau clinique classique de ces hypercalcémies aiguës avec :

- des troubles digestifs et un amaigrissement massif,
- des troubles psychiques,
- une polyurie avec polydipsie;
- des douleurs osseuses

Un syndrome biologique caractéristique comportant les éléments suivants :

- une hypercalcémie variant entre 135 mg/l, et 190 mg/l
- une azotémie rapidement progressive jusqu'à un taux de 2,65 g/l
- une hypokaliémie importante entre 2,92 mEq et 2,67 mEq

Deux faits apparemment discordants, une hyperphosphorémie et l'absence d'une hypercalciurie notable, nous paraissent être la conséquence directe de l'insuffisance rénale.

4 - une revue de la littérature parcourue à l'occasion de cette observation, nous a révélé l'existence d'une centaine de cas d'hypercalcémie paranéoplasique comportant, comme dans notre observation, une absence de toute métastase osseuse décelable, radiologiquement, et à l'examen autopsique, et l'existence, à l'examen macroscopique et histologique, de parathyroïdes normales, voire hypoplasiques.

5 - Dans les observations plus privilégiées que la nôtre, des arguments plus directs encore sont venus témoigner de l'origine tumorale du processus biologique observé :

- la rétrocession de l'hypercalcémie lors de l'extirpation de la tumeur avec réapparition éventuelle à l'occasion d'une reprise évolutive locale.

- surtout, dans quelques cas, la détection, par des méthodes immunologiques, d'une substance parfaitement semblable à la parathormone.

oOo

Vu; Président de Thèse

Pr. Jean BERNARD

Vu; le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABOUAV, J., BERKOWITZ, S.B., KOLB, F. O.

Reversible hypercalcemia in masculinizing hypernephroïd tumor of the ovary
New Eng. J. Med. 1959, 260, 1057.

2 - ALANIS, B.F., FLANAGAN, J.F.

Myopathy and hypercalcemia occuring with carcinoma of the kidney
JAMA, 1959, 171, 2076

3 - ALBRIGHT, F., REIFFENSTEIN, E.C.

The parathyroïd glands and metabolic bone disease
Selected studies, Williams and Wilkins, Baltimore, 1948

4 - BOURNE, H. H., TREMBLAY , R.E., ANSELL, J.S.

Stupor, hypercalcemia and carcinoma of the renal pelvis
New Eng. J. Med. 1964, 271, 1005

5 - BREIDAHL, H.D., RITCHIE, B.C.

Hypercalcemia due to malignant ovarian tumor
Med. J. Australian 1962, 42, 208

6 - CAREY, V.C.

Hypercalcemia and bronchial carcinoma
Ameri. Rev. Resp. Dis. 1961, 85, 258

7 - CASE RECORDS OF THE MASSACHUSSETS GENERAL HOSPITAL

New Eng. J. Med.	1953 - 248 - 258
N.E.J.M.	1957 - 256 - 750
N.E.J.M.	1961 - 264 - 242
N.E.J.M.	1961 - 265 - 953
N.E.J.M.	1963 - 269 - 801
N.E.J.M.	1964 - 270 - 898
N.E.J.M.	1964 - 270 - 1302

8 - CONNOR, J.B., THOMAS, W.C., HOWARD, J.E.

The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma
J. Clin. Invest. 1956, 35, 697

9 - COPE BARNES, BA, CASTLEMAN, B., MUELLER G.C.E., ROTH, S.I.

Vicissitudes of parathyroïd surgery
Ann. Surg. 1961, 164, 491

10 - DAVID, N.J., VERNER, J.V., ENGEL, F.L.

The diagnostic spectrum of hypercalcemia
Amer. J. Med. 1962, 33, 88

11 - EVERETT, ANDERSON, E., GLENN, J.F.

Penile malignancy and hypercalcemia
JAMA 1965, 192, 328

12 - FRY, L.

Pseudo hyperparathyroïdism with carcinoma of bronchus
Brit. Med. J. 1962, 1,301

13 - GOLD, G.L., SHNIDER B.I.

Some inusual syndromes associated with neoplastis disease
Ann. Intern. Med. 1959, 51,890

14 - GOLDBERG, M.F., TASHJIAN, Jr. ORDER, E., DAMMIN, G.J.

Renal adenocarcinoma containing a parathyroïd hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia
Am. J. Med. 1964, 36, 805

15 - HOREAU, J., GUENEL, J., BUREAU, L., DUBIGEON, M.

Le syndrome pseudo-hyperparathyroïdien des tumeurs sans métastases osseuses.
Presse Médicale 1965, 53, 3057

16 - KELLER, R.T., GOLDSCHNEIDER, I., LOFFERTY, F.N.

Hypercalcemia secondary to a primary hepatoma
JAMA, 1965, 192, 782

17 - LAMBERG, B.A., PELKONEN, R., FRICK, M.H.

Hypercalcemia in renal carcinoma
Acta med. Scand. 1964, 176, 187

18 - LINQUETTE, M., LEPRAT, J.

Les syndromes endocriniens paranéoplasiques
XXXVè Congrès de Médecine française, Paris 1965

19 - LIPSETT, M.B., ODELL, W.D., ROSENBERG, L.E., WALDMANN;TA

Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors
Annals of internal Medecine 1964, 61, 4

20 - LUCAS, F.P.

Acute hypercalcemia from carcinomatosis without bone metastases
Brit. Med. J. 1960, 1, 1330

21 - LOEBEL, A.S., WOLKOFF, C.S.

Hypercalcemia in neoplastic disease without bone mestasesss
New York Med. J. 1962, 62, 101

22 - LYTTON, B., ROSOF, B., EVANS, J.S.

Parathyroïd hormone-like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia
J. of Urol. 1965, 93, 127

23 - MASSARD, D.J., OWEN J.A.

Persistent hypercalcemia associated with bronchogenic carcinoma and primary chief cell hyperplasia of the parathyroïds.
Am. Rev. Resp. dis. 1962, 85,727

24 - MAGNENAT, V.P., PERRET, C.

Carcinoma of the pancreas with hypercalcemia
Gastroenterologia (Basel) 1961, 96, 197

25 - PLIMPTON, C.H., GELLHORN, A.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Amer. J. Med. 1956, 21, 750

26 - SAMUELSSON, S.M., WERNER, L.

Hepatic carcinoma simulating hyperparathyroïdism
Acta Med. Scand, 1963, 173, 539

27 - SCHATTEN, W.E., SHIP, A.G., PIEPER, W.J., BARTTER, F.C.

Syndrome ressembling hyperparathyroïdism associated with squamous cell carcinoma
Ann. Surg. 1958, 148, 890

28 - SNEDECOR, P.A., BAKER, H.W.

Pseudo hyperparathyroïdism due to malignant tumors
Cancer 1964, 17, 1492

29 - STONE, G.E., WATERHOUSE, C., TERRY, R.

Hypercalcemia of malignant disease : case report and proposed mechanism of etiology
Ann. Int. Med. 1961, 54,977

30 - SVANE, S.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. Acta Med. Scand. 1964, 175, 353

31 - TASHSIAN, Jr. LEVINE L., MUNSON, P.L.

- Immuno assay of parathyroïd hormone by quantitative complement fixation.
Endocrinology 1964, 74, 244

- Immuno chemical identification of parathyroïd hormone in non parathyroïd néoplasm associated with hypercalcemia
J. Exp. Med. 1964, 119, 467

32 - WALSER M.

The separate effects of hyperparathyroïdism, hypercalcemia of malignancy, renal failure and acidosis on the state of calcium phosphate and other ions in plasma
J. Clin. Invest. 1962, 41, 1454

33 - WILSON, J.R., MERRICK, H., WOODWARD, R.E.

Hypercalcemia simulating hyperparathyroïdism induced by XV 2 carcinoma of rabbit.
Ann. Surg. 1961, 154, 485

34 - WOODARD . H.W.

Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone.
Cancer 1953, 6, 1219

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90